

⑤①  
①⑨ **BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND**

Int. Cl. 2: **A 61 K 7/00**  
A 61 K 7/44



**DT 26 17 817 A 1**

①①  
②①  
②②  
④③

# Offenlegungsschrift **26 17 817**

Aktenzeichen: P 26 17 817.6  
Anmeldetag: 23. 4. 76  
Offenlegungstag: 10. 11. 77

③① Unionspriorität:  
③② ③③ ③①

---

⑤④ **Bezeichnung:** Entzündungshemmer für kosmetische Präparationen

⑦① **Anmelder:** Henkel & Cie GmbH, 4000 Düsseldorf

⑦② **Erfinder:** Möller, Hinrich, Dipl.-Chem. Dr., 4000 Düsseldorf;  
Thimm, Hans-Joachim, Dr.med.vet., 4010 Hilden

---

**DT 26 17 817 A 1**

2617817

P a t e n t a n s p r ü c h e

1. Verwendung von Alkoxybenzoesäureestern der allgemeinen Formel



- in der  $R_1$  für einen Alkylrest mit 1 - 6 Kohlenstoffatomen und  $R_2$  für einen Alkylrest mit 1 - 8 Kohlenstoffatomen, einen Cyclohexylrest, einen Phenylrest oder Benzylrest stehen, als Entzündungshemmer in kosmetischen Präparationen.
2. Verwendung von Alkoxybenzoesäureestern nach Anspruch 1 als Entzündungshemmer in Sonnenschutz- bzw. Sonnenbrandbekämpfungsmitteln.
3. Verwendung von Alkoxybenzoesäureestern nach Anspruch 1 und 2 in einer Menge von 0,01 bis 10 Gewichtsprozent, vorzugsweise 0,5 bis 5 Gewichtsprozent, bezogen auf die gesamte Präparation.
4. Verwendung von Alkoxybenzoesäureestern nach Anspruch 1 - 3 als Entzündungshemmer in Sonnenschutzmitteln in Kombination mit üblichen UV-Filtersubstanzen.
5. Verwendung von Alkoxybenzoesäureestern nach Anspruch 4, wobei die Menge an UV-Filtersubstanz 1 bis 10 Gewichtsprozent, vorzugsweise 2 bis 6 Gewichtsprozent, bezogen auf das gesamte Sonnenschutzmittel, beträgt.

709845/0110

2

2617817

P a t e n t a n m e l d u n g

D 5375

Entzündungshemmer für kosmetische Präparationen

Gegenstand der Erfindung sind Entzündungshemmer für kosmetische Präparationen, insbesondere für Sonnenschutz- und Sonnenbrandbekämpfungsmittel, auf Basis von Alkoxybenzoesäureestern.

Es wurde gefunden, daß Alkoxybenzoesäureester der allgemeinen Formel



in der  $R_1$  für einen Alkylrest mit 1 - 6 Kohlenstoffatomen und  $R_2$  für einen Alkylrest mit 1 - 8 Kohlenstoffatomen, einen Cyclohexylrest, einen Phenylrest oder Benzylrest stehen, in hervorragendem Maße als Entzündungshemmer in kosmetischen Präparationen geeignet sind.

Ganz besondere Bedeutung kommt den Produkten als entzündungshemmende Mittel in Sonnenschutz- bzw. Sonnenbrandbekämpfungsmitteln zu. Bei dem Einsatz in Mitteln zur Verhütung des Sonnenbrandes werden die erfindungsgemäßen entzündungshemmenden Produkte vorzugsweise in Kombination mit üblichen Ultraviolett-Filtersubstanzen verwendet.

- 2 -

709845/0110

3

2617817

Die Herstellung der erfindungsgemäß als Entzündungshemmer einzusetzenden Alkoxybenzoesäureester kann nach an sich bekannten Verfahren erfolgen. So lassen sie sich z.B. aus den entsprechenden Alkoxybenzoesäuren und Alkoholen durch Veresterung unter Zusatz eines wasserbindenden Mittels, wie beispielsweise Schwefelsäure, oder durch azeotrope Entfernung des gebildeten Wassers gewinnen. Eine andere Möglichkeit zur Herstellung der erfindungsgemäß zu verwendenden Produkte besteht in der Alkoholyse der entsprechenden Carbonsäurechloride.

Erfindungsgemäß einzusetzende Verbindungen stellen beispielsweise Anissäuremethylester, Anissäureäthylester, Anissäurepropylester, Anissäureisopropylester, Anissäurebutylester, Anissäureisobutylester, Anissäure-sek.butylester, Anissäure-tert.butylester, Anissäure-1-pentylester, Anissäure-2-pentylester, Anissäure-3-pentylester, Anissäure-2,2-dimethylpropylester, Anissäurehexylester, Anissäurecyclohexylester, Anissäureheptylester, Anissäureoctylester, Anissäure-2-äthylhexylester, Anissäurebenzylester, Anissäurephenylester, m-Methoxybenzoesäureäthylester, m-Methoxybenzoesäurepropylester, m-Methoxybenzoesäureisopropylester, m-Methoxybenzoesäure-2-äthylhexylester, o-Methoxybenzoesäuremethylester, o-Methoxybenzoesäureäthylester, o-Methoxybenzoesäure-2,2-dimethylpropylester, o-Methoxybenzoesäurebenzylester, p-Äthoxybenzoesäureäthylester, p-Äthoxybenzoesäurepropylester, p-Äthoxybenzoesäureisopropylester, p-Äthoxybenzoesäure-tert.butylester, p-Propoxybenzoesäureäthylester, p-Propoxybenzoesäurepropylester, p-Propoxybenzoesäure-2-äthylhexylester, p-Isopropoxybenzoesäureäthylester, p-Butoxybenzoesäureäthylester, p-tert.-Butoxybenzoesäureäthylester, p-(2,2-Dimethyl-propoxy)-benzoesäureäthylester, p-Hexyloxybenzoesäureäthylester dar.

- 3 -

709845/0110

4

2617817

Die erfindungsgemäß inzus tzend n Verbindungen sind farblose, kristalline oder flüssig Substanz n, die sich durch eine gute entzündungshemmende Wirkung bei guter physiologischer Verträglichkeit, insbesondere guter Hautverträglichkeit, auszeichnen.

Bei dem Einsatz in Sonnenschutzmitteln, die zur Verhütung des Sonnenbrandes dienen, werden die erfindungsgemäß zu verwendenden Alkoxybenzoesäureester vorzugsweise in Kombination mit üblichen Ultraviolett-Filtersubstanzen benutzt, wie zum Beispiel p-Aminobenzoesäureäthylester, -propylester, -butylester, -isobutylester, -monoglycerinester, p-Dimethylaminobenzoesäureäthylester, -amylester, p-Diäthylaminobenzoesäureäthylester, -amylester, p-Methoxy-zimtsäureester, p-Amino-, p-Dimethylamino-zimtsäureester, Salicylsäurementhylester, -homomenthylester, -äthylenglykolester, -glycerinester, -2-äthylhexylester, -tert.butylester, -bornylester, -phenylester, Triäthanolammoniumsalz der Salicylsäure, Anthranilsäurementhylester, -bornylester, p-Methoxyzimtsäure-3-äthoxyäthylester, -2-äthylhexylester, p-Acetamidozimtsäure-isopropylester, 2,2'-Dihydroxy-4,4'-dimethoxybenzophenon, 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon, 2-Hydroxy-4-n-octoxy-benzophenon, 4-Phenylbenzophenon, 2-Hydroxy-4-methoxy-benzophenon-5-sulfonsäure, 4-Phenylbenzophenon-2-carbonsäure-isooctylester, 7-Äthylamino-4-methylcumarin, 7,8-Dihydroxycumarin, 6,7-Dihydroxycumarin, 7-Hydroxycumarin, 4-Methyl-7-hydroxycumarin, 2-Phenylbenzimidazol-5-sulfonsäure, Natrium-3,4-dimethoxyphenylglyoxylat, Butylbenzalaceton, Benzalacetophenon, 3-Benzyliden-D,L-campher, 3-(p-Methylbenzyliden)-D,L-campher und Urocaninsäure.

- 4 -

709845/0110

5

2617817

Bei dem Einsatz als entzündungshemmend Substanzen können die erfindungsgemäßen Alkoxybenzoesäureester in flüssige, pastöse oder feste kosmetische Zubereitungen eingearbeitet werden, wie z.B. wäßrige Lösungen, wäßrige Suspensionen, Emulsionen, Lösungen in organischen Lösungsmitteln, Ölen, Salben, Cremes, Stifte oder Puder. Die Präparationen können den verschiedensten Zwecken dienen, wie allgemeine Hautwasser mit entzündungshemmender Wirkung, Rasierwasser, Wasser, Stifte oder Lotionen gegen Insektenstiche, Rasierpuder, Babypuder, -cremes oder -lotionen, insbesondere aber als wäßrige, emulsionsartige, ölige oder pastöse Sonnenschutz- bzw. Sonnenbrandbekämpfungsmittel.

Bei diesem Einsatz als entzündungshemmende Substanzen werden die erfindungsgemäßen Alkoxybenzoesäureester in Mengen von 0,01 bis 10 Gewichtsprozent, vorzugsweise 0,5 bis 5 Gewichtsprozent, bezogen auf den gesamten Ansatz des kosmetischen Mittels, verwendet. Werden die erfindungsgemäßen Alkoxybenzoesäureester in Sonnenschutzmitteln in Kombination mit UV-Filtersubstanzen eingesetzt, so beträgt die Menge der UV-Filtersubstanzen 1 bis 10 Gewichtsprozent, vorzugsweise 2 bis 6 Gewichtsprozent, bezogen auf das gesamte Sonnenschutzmittel.

Die nachfolgenden Beispiele sollen den Gegenstand der Erfindung näher erläutern, ohne ihn jedoch hierauf zu beschränken.

- 5 -

709845/0110

6

2617817

B e i s p i e l e

Zunächst soll die Herstellung der erfindungsgemäß zu verwendenden Alkoxybenzoesäureester beschrieben werden.

A) Anissäure-n-propylester

Zu einer Mischung von 316 g (5,28 Mol) n-Propanol und 300 ml Pyridin wurden unter Rühren und Kühlen 230 g (1,32 Mol) Anisoylchlorid getropft. Anschließend wurde 3 Stunden auf 110°C erwärmt, in Eis/Wasser gegossen, unter Kühlung mit halbkonzentrierter Salzsäure neutralisiert und mit Äther extrahiert. Nach dem Trocknen und Eindampfen der Ätherphase ergab die fraktionierte Destillation des Rückstandes

227 g (89 % d.Th.) vom Sdp. 83 - 85°C/0,05 Torr

$n_D^{20}$ : 1,5198 (Beilstein 10, II, S. 97: Sdp. 176°C/45 Torr)

B) Anissäuremethylester

Schmp. 48°C (Beilstein 10, II, S. 95. 49°C)

C) Anissäureisopropylester

Sdp. 88°C/0,05 Torr,  $n_D^{20}$ : 1,5128

(Beilstein 10, III, S. 307;  $n_D^{20}$ : 1,5107)

D) Anissäurebutylester

Sdp. 121°C/0,9 Torr,  $n_D^{20}$ : 1,5152

(Beilstein 10, II, S. 97:  $n_D^{20}$ : 1,5141)

E) Anissäure-tert-butylester

Sdp. 104°C/1,0 Torr,  $n_D^{20}$ : 1,5085

(Beilstein 10, III, S. 308; Sdp. 162-162,5°C/2,5-3 Torr)

- 6 -

709845/0110

2617817

F) Anissäure-2,2-dim thylpropylesterSdp. 115°C/0,8 Torr,  $n_D^{20}$ : 1,5058G) AnissäurebenzylesterSdp. 164°C/0,7 Torr,  $n_D^{20}$ : 1,5787

(Beilstein 10, III, S. 311; Sdp. 150-155°C/1,0 Torr)

Die nachfolgenden Ausführungen sollen die entzündungshemmenden Eigenschaften der erfindungsgemäß einzusetzenden Verbindungen sowie ihre Eignung für kosmetische Präparationen, insbesondere Sonnenschutz- bzw. Sonnenbrandbekämpfungsmittel, aufzeigen.

Bei den nachstehend aufgeführten Untersuchungen wurden die erfindungsgemäß zu verwendenden Alkoxybenzoesäureester auf ihre entzündungshemmenden Eigenschaften geprüft. Zuvor wurde eine orientierende Untersuchung ihrer Toxizität durchgeführt, um für die weiteren Untersuchungen die Test-Dosierungen festlegen zu können.

Als Prüfung zur Beurteilung der Verbindungen bezüglich ihrer Eignung zur Hemmung der durch einen Sonnenbrand hervorgerufenen Entzündungen wurde der Rattenpfötchen-Test verwendet, wie er von F. Kemper in der Zeitschrift "Arzneimittelforschung" 10 (1960), S. 777 beschrieben ist. Zur Erzeugung des Ödems wurde den Versuchstieren 0,1 ml 6 %ige Dextranlösung in die rechte Hinterpfote ca. 5 mm tief zwischen der zweiten und dritten Zehe injiziert. Während den Kontrolltieren nur die Dextranlösung verabfolgt wurde, erhielten die Versuchstier 30 Minuten vor deren Injektion die verschiedenen Prüfsubstanzen in der in der Tabelle angegebenen Menge injiziert bzw. per os verabreicht. Das Volumen der Pfoten wurde mit dem von F. Kemper und G. Amelin in der "Zeitschrift für die

709845/0110

- 7 -



8

2617817

gesamt experimentelle Medizin" 131 (1959), Seite 407 näher beschriebenen elektrischen Volumen-Meßgerät bestimmt. Die Messungen erfolgten 30 Minuten nach der Injektion der Dextranlösung. Zum Vergleich wurde stets die linke unbehandelte Pfote zu den genannten Zeiten mitgemessen. Aus den Werten für die Schwellung bei Tieren, die mit der Prüfsubstanz behandelt worden waren und unbehandelten Tieren 30 Minuten nach der Dextraninjektion errechnete sich der Grad der Hemmung des Ödems in Prozent derjenigen Schwellung, die bei Tieren auftrat, die keine Prüfsubstanz erhalten hatten.

Als weiterer Rattenpfötchen-Test wurde die von C.H. Winter im J. of pharmac. and experiment. Therap. Bd. 141 (1963), Seite 369 beschriebene sogenannte Amputations-Methodik verwendet. Bei diesem Verfahren werden die Versuchstiere 3 Stunden nach der Injektion des entzündungsauslösenden Stoffes getötet, und die Pfotengewichte werden festgestellt. In diesen Untersuchungen wird als entzündungsauslösendes Produkt Carrageenin eingesetzt. Die Hemmung der Entwicklung des Ödems der Rattenpfoten durch die Prüfsubstanz, die 1 Stunde vor Auslösung der Entzündung oral verabreicht wird, dient als Gradmesser der Wirkung und wird in Prozenten ausgedrückt.

Aufgrund allgemeiner Erfahrungen können die Ergebnisse der Rattenpfötchenteste als Grundlage für die Beurteilung einer Verbindung als Sonnenbrandbekämpfungsmittel dienen.

Ferner wurde ein UV-Test an haarlosen Mäusen durchgeführt, der gleichfalls eine Aussage über die Brauchbarkeit der Substanzen als Sonnenbrandbekämpfungsmittel gestattet. Die haarlosen Mäuse wurden am Rücken mit einer UV-Lampe aus 60 cm Entfernung 30 Minuten lang bestrahlt, wodurch eine

9

2617817

Hautentzündung ausgelöst wurde. Bei den Versuchstieren erfolgte die Verabreichung der Prüfsubstanzen durch intraperitoneale Injektion bzw. per os im Anschluß an die Bestrahlung, während die Kontrolltiere keine Nachbehandlung erhielten. Die Dosierung der Prüfsubstanzen war die gleiche wie im Rattenpfötchen-Test. Der Grad der Ödembildung wurde durch Messung der Hautfaltendicke nach 30 Stunden bestimmt. Aus dem Vergleich der Veränderung der Hautfaltendicke durch die Bestrahlung bei behandelten Versuchstieren mit der Veränderung der Hautfaltendicke bei Tieren, die zwar bestrahlt, aber nicht behandelt wurden, wurde der Grad der prozentualen Hemmung des Erythems bestimmt, der in der nachfolgenden Tabelle angegeben ist.

Als weitere Prüfung wurde der UV-Erythemtest an Meerschweinchen vorgenommen. Zu diesem Zweck wird der Rücken der Versuchstiere durch Scheren und Behandeln mit einer Enthaarungscreme von Haaren befreit. Die Versuchstiere werden dann 8 Minuten bestrahlt und im Anschluß an die Bestrahlung auf den markierten Testfeldern mit den Testlösungen oder Salben behandelt. Nach 30 Minuten erfolgt der zweite Auftrag, die dritte und die folgenden Behandlungen folgen nach jeweils 60 Minuten. Nach 6 Stunden ab Bestrahlung werden die Tiere abgewaschen, getrocknet und visuell bewertet. Die Auswertung wird am nächsten Morgen wiederholt und aus beiden Auswertungen der Mittelwert für jede Substanz berechnet. Dabei werden als bestrahlte und unbehandelte Kontrollpunkte die beiden Bestrahlungsflecken direkt hinter den Ohren gewählt. Deren Rötungsintensität wird gleich 0 gesetzt. Verschwinden der Rötung bei den behandelten Stellen wird mit Pluspunkten bis + 4 (kein Fleck mehr erkennbar) und Verstärkung der Rötung mit Minuspunkten bis -4 (Blasenbildung) bewertet. Die Summe der Bewertungen aus beiden Auswertungen, ins Verhältnis

- 9 -

709845/0110

10

2617817

Gesetzt zur Tierzahl mal 8 als Höchsterreichbarem (= 100 %),  
ergibt den prozentualen Hemmwert der Substanz. Die auf diese  
Weise ermittelten Hemmwerte sind in nachfolgender Tabelle  
unter der Rubrik "UV-Erythem Meerschweinchen" aufgeführt.

Bei den - wie vorbeschrieben - durchgeführten Untersuchungen  
wurden für die einzelnen Substanzen die in nachstehender  
Tabelle 1 aufgeführten Werte ermittelt.

- 10 -

709845/0110

T a b e l l e 1

Entzündungshemmende Eigenschaften und orientierende Toxizität

Prüf- substanz	orientie- rende Toxizität (g/kg)	Rattenpfotenteste		UV-Ödem haarlose Maus 5% in Vase- line - Hem- mung n. 30h(%)	UV-Erythem Meerschwein- chen 5%ige Tink- tur - Hem- mung (%)
		Carrageeninödem Dosis (p.o.) (mg/kg)	Hemmung (%)		
A	>1,0	1000	12	49	60
B	>1,0	1000	18	41	31
C	>1,0	1000	9	38	40
D	>1,0	1000	11	36	51
E	>1,0	1000	41	30	43
F	>1,0	1000	30	35	48
G	>1,0	1000	19	31	46

2617817

709845/0110

- 11 -

12

2617817

Nachfolgend werden noch einige Beispiele für die erfindungs-  
gemäßen Substanzen enthaltende kosmetische Zubereitungen  
aufgeführt.

1. Zur Herstellung eines Sonnenschutzöls werden

20 g Anissäure-n-propylester  
30 g Menthylsalicylat

unter Erwärmen feinst in 100 g Paraffinöl suspendiert,  
und danach wird bei ca. 25°C mit den folgenden weiteren  
Bestandteilen

300 g lecithinhaltiges Pflanzenöl  
400 g Olivenöl  
100 g Isopropylmyristinat  
100 g Purcellinöl

innigst vermischt.

2. Zur Herstellung eines Sonnenbrandpuders werden

40 g Anissäuremethylester

in einem Pulververmischgerät intensiv mit

400 g Reisstärke  
400 g kolloidem Ton  
100 g Lycopodium  
100 g Talkum

in homogene Verteilung gebracht.

B

2617817

3. Zur Herstellung eines entzündungshemmenden Rasierwassers werden

30 g Anissäure-2,2-dimethyl-propyl ester

zusammen mit einer Lösung von

5 g Zitronensäure

30 g Glycerin in

100 g Hammameliswasser

mit einer parfümierten, 80 %igen alkoholischen Zubereitung zu insgesamt 1000 g vereinigt.

4. Zur Herstellung einer Sonnenschutzcreme werden

40 g Glycerinmonostearat

160 g Bienenwachs

420 g Mineralöl

50 g Ceresin

50 g einer Absorptionsbase auf Basis von

Cholesterin, Bienenwachs, Stearylalkohol  
und Vaseline

30 g Anissäurebutylester

40 g Benzylsalicylat

bei 65°C zusammengeschmolzen. In diese warme Mischung wird ein auf die gleiche Temperatur erwärmtes Gemisch von

247 g Wasser

13 g Borax

2 g p-Oxybenzoesäuremethylester

unter starkem Rühren eingearbeitet, und die erhaltene Creme wird bis zum Erreichen der Raumtemperatur weiter gerührt.

709845/0110

- 13 -

14

2617817

5. Zur Herstellung einer Sonnenschutzemulsion wird in in  
auf ca. 80°C erwärmtes Gemisch von

20 g Glycerinmonostearat  
70 g Stearinsäure  
30 g Ölsäure  
20 g Cetylalkohol  
40 g Anissäurebenzylester  
40 g p-Methoxy-zimtsäure-2-äthylhexylester

unter heftigem Rühren eine Mischung von 800 g Wasser,  
10 g Glycerin und 9 g Triäthanolamin gegeben. Anschlies-  
send wird die erhaltene Lotion kalt gerührt.

Vorstehende Emulsion läßt sich auch unter Mitverwendung  
eines Treibgases im Verhältnis 80 Teile Lotion : 20 Teilen  
Treibgas in Aerosolform verpacken.

Anstelle der in den vorgenannten Rezepturen eingesetzten  
Alkoxybenzoesäureester können mit gleich gutem Erfolg auch  
die anderen vorstehend aufgeführten Alkoxybenzoesäureester  
verwendet werden.

- 14 -

709845/0110





Doc. 1-1 on ss 14 from WPIL using MAX

©Derwent Information

## Alkoxy-benzoate esters used as antiinflammatories for cosmetics - esp. suncreening compsns., pref. together with UV absorbers

**Patent Number : BE-853846**

*International patents classification : A61K-007/44 A61K-031/23 A61L-023/00 C07C-069/62*

**• Abstract :**

BE-853846 A Alkoxybenzoates are of formula (I); (where R1=1-6C alkyl R2 is 1-8C alkyl, cyclohexyl, phenyl or benzyl). Pref. (I) are used at 0.01-10, esp. 0.5-5 wt.%, esp. together with conventional UV absorbers (II) present at 1-10, esp. 2-6 wt.%.  
(I) are formulated in conventional aq. solns. or suspensions, emulsions, oils, creams, powders etc. Typical (II) are alkyl p-aminobenzoates; menthyl or bornyl anthranilates, 7,8-dihydroxycoumarin, benzylidene acetophenone urocaninic acid etc.  
Used in shaving lotions, compsns. for treating insect bites, baby lotions etc. All (I) tested had 'toxicity' >1g/kg (test animal and method of administration not specified).

**• Publication data :**

Patent Family : BE-853846 A 19771024 DW1977-43 \*

NL7703593 A 19771025 DW1977-45

DE2617817 A 19771110 DW1977-46

JP52130929 A 19771102 DW1977-50

US4136165 A 19790123 DW1979-05

FR2400898 A 19790427 DW1979-22

GB1571340 A 19800716 DW1980-29

CH-626803 A 19811215 DW1982-06

IT1075836 B 19850422 DW1985-45

JP87005883 B 19870207 DW1987-09

Priority n° : 1976DE-2617817 19760423

Covered countries : 9

Publications count : 10

**• Patentee & Inventor(s) :**

Patent assignee : (HENK ) HENKEL & CIE GMBH

**• Accession codes :**

Accession N° : 1977-75901Y [43]

**• Derwent codes :**

Manual code : CPI: D08-B07 D09-E E10-G02F

Derwent Classes : D21 E14 P34

**• Update codes :**

Basic update code :1977-43

Equiv. update code :1977-45; 1977-46;  
1977-50; 1979-05; 1979-22; 1980-29; 1982-06; 1985-45; 1987-09

